



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 33/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/08523 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. März 1998 (05.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04567 (22) Internationales Anmelde datum: 22. August 1997 (22.08.97)		(81) Bestimmungstaaten: BG, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, NO, PL, SI, SK, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, I.U, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: 196 34 530.8 27. August 1996 (27.08.96) DE 197 34 279.5 7. August 1997 (07.08.97) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): MESSER GRIESHEIM GMBH [DE/DE]; Frankfurt Airport Center 1, C9, Hugo-Eckener-Ring, D-60547 Frankfurt (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): ESCHWEY, Manfred [DE/DE]; Alte Kalkumer Strasse 47, D-40489 Düsseldorf (DE). KREBS, Christian [AT/AT]; Untere Meidlinger Strasse 67/9/6, A-1120 Wien (AT). VAN BONN, Rolf [DE/DE]; Salzachstrasse 5, D-47269 Duisburg (DE). GER- MANN, Peter [AT/AT]; Raffelspergergasse 63, A-1190 Wien (AT).			
(54) Titel: HYDROGENOUS MEDICAMENT			
(54) Bezeichnung: WASSERSTOFFHALTIGES MEDIKAMENT			
(57) Abstract			
<p>The invention concerns hydrogenous gas mixtures which are suitable for preparing medicaments for treating inflammatory processes in humans and mammals, in particular for treating inflammatory processes in the lungs. Deuterium-containing gas mixtures are used for treating cancer. In addition to hydrogen, the hydrogenous gas mixtures can contain a pharmacologically active gas, such as nitric oxide, carbon monoxide, nitrous oxide, acetylene or ethylene. The hydrogenous medicament is used as an inhalant gas in the form of suppositories, ointments, solutions, dispersions, emulsions, microdroplets, microbubbles, liposomes, microparticles, aerosols, foams, particulate agents, pills, pastilles, capsules, microcapsules, chewing-gum, in carriers or as part of a plaster.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Wasserstoffgashaltige Gasgemische eignen sich zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von entzündlichen Prozessen bei Mensch und Säugetieren, insbesondere zur Behandlung von entzündlichen Prozessen in der Lunge. Deuteriumhaltige Gasgemische werden zur Behandlung von Krebs eingesetzt. Die wasserstoffgashaltigen Gasgemische können neben Wasserstoff ein pharmakologisch wirksames Gas wie Stickstoffmonoxid, Kohlenmonoxid, Distickstoffoxid, Acetylen oder Ethylen enthalten. Das wasserstoffgashaltige Medikament wird als inhalierbares Gas, in Form von Zäpfchen, Salben, Lösungen, Dispersionen, Emulsionen, Mikrotröpfchen, Mikrobläschen, Liposomen, Mikropartikeln, Aerosolen, Schäumen, teilchenförmigen Mitteln, Pillen, Pastillen, Kapseln, Mikrokapseln, Kaugummiarten, in Trägern oder als Bestandteil von einem Pflaster angewendet.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	RS	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	IU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NB	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CII	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Wasserstoffhaltiges Medikament

Die Erfindung betrifft wasserstoffgashaltige Medikamente, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Behandlung von Lungenerkrankungen und entzündlichen Prozessen im Körper von Säugetieren und dem Menschen.

Die Verwendung von Stickstoffmonoxid (NO) enthaltenden Gasgemischen zur Behandlung von reversibler pulmonaler Vasokonstriktion und Bronchokonstriktion wird in WO 92/10228-A1 beschrieben. Das NO-Gasgemisch wird einem Beatmungsgas zugesetzt.

Im medizinischen Bereich werden Gase, zum Beispiel Lachgas (N_2O) und Xenon, zur Anaesthesie eingesetzt.

15 Eine Verwendung von Wasserstoffgas als Medikament ist nicht bekannt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Medikament zur Behandlung von entzündlichen Prozessen im Körper bereitzustellen.

20 Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Verabreichung wasserstoffhaltiger Gasgemische einer Schädigung der Lunge von Säugetieren vorbeugt. Außerdem wird eine allgemeine entzündungshemmende oder antiinflammatorische Wirkung von wasserstoffhaltigen Gasgemischen beobachtet.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Medikament, das Wasserstoffgas oder eine

25 Quelle für Wasserstoffgas enthält. Das Medikament dient zur Behandlung von Säugetieren und Mensch.

Der Begriff Wasserstoff (H) ist allgemein zu verstehen und umfaßt alle Isotope des Wasserstoffs, d. h. Protium (P oder 1H), Deuterium (D oder 2H) und Tritium

30 (T oder 3H). Molekularer Wasserstoff umfaßt daher alle möglichen Kombinationen der Wasserstoffisotope untereinander, d. h. P_2 , PD, PT, DT, D_2 und T_2 .

Wasserstoffgas enthält normalerweise molekularen Wasserstoff. Wasserstoffgas b steht b spielsweise aus P₂, PD oder D₂ oder Gemischen wie P₂/PD, PD/D₂, P₂/D₂, wobei das normale Wasserstoffgas (H₂) mehr als 99 Vol.-% P₂ enthält. Das Wasserstoffgas kann auch atomaren Wasserstoff (Wasserstoff in statu nascendi) enthalten. Molekularer Wasserstoff existiert in den beiden Formen ortho-Wasserstoff (mit parallel orientierten Kernspins) und para-Wasserstoff (mit antiparallel orientierten Kernspins). Beide Formen stehen miteinander im thermischen Gleichgewicht. Oberhalb der Temperatur von 200 K liegt ein Gemisch konstanter Zusammensetzung aus 75 Vol.-% ortho- und 25 Vol.-% para-Wasserstoff vor.

10 Wasserstoffgas dieser Zusammensetzung wird n-Wasserstoff genannt.

Die Gehaltsangaben (z. B. Vol.-%), Volumenangaben und Druckangaben beziehen sich auf Normalbedingungen (20° C, 1.013 bar). Die Einheit ppm wird definiert als ein Volumanteil pro 10⁶ Volumenteile. Der Begriff „wasserstoffgashaltiges Gasgemisch“ umfaßt auch reines Wasserstoffgas.

Wasserstoffgas kommt in Stahlflaschen unter z. B. 200 bar in den Handel oder es wird flüssig (kryogen) bei -253° C in hochwärmesolierten Behältern gelagert.

20 Das Medikament gemäß der Erfindung kann in unterschiedlicher Form eingesetzt werden. Das Medikament kann ein wasserstoffgashaltiges Gasgemisch oder eine flüssige (z. B. wasserstoffgashaltiges Gasgemisch oder reines Wasserstoffgas, dispergiert in einer Fettemulsion) oder feste Präparation (z. B. als eingelagertes Gas in Clathraten) sein.

25 Flüssige Medikamente werden bevorzugt intravenös systemisch oder topisch appliziert. Feste Medikamente oder Medikamente die Feststoffe enthalten, werden bevorzugt topisch (auf der Körperoberfläche) appliziert. Das Gasgemisch kann beispielsweise aus einem oder mehreren inerten Gasen und Wasserstoff oder aus einem oder mehreren inerten Gasen, Sauerstoff und Wasserstoff bestehen. Inerte

Gase sind Stickstoff und Edelgase wie Helium, Neon, Argon, Krypton, Xenon und Radon.

Gasförmige Medikamente dienen bevorzugt zur Inhalation. Bei den gasförmigen

- 5 Medikamenten ist das Medikament entweder ein atembares Gasgemisch, z. B. ein Wasserstoffgas-Gasgemisch mit 15 bis 30 Vol.-% Sauerstoff, oder das Medikament wird dem Atemgas (Beatmungsgas) zugemischt, z. B. wie in EP 0621 051-A2 beschrieben, worauf Bezug genommen wird. Ein inhalierbares Medikament wird beispielsweise durch Mischung von einem wasserstoffgashaltigen Gasgemisch, z. B.
10 Wasserstoffgas in einem inerten Gas, mit Luft oder einem Beatmungsgas hergestellt. Ein inhalierbares Medikament, das Wasserstoffgas oder eine Quelle für Wasserstoffgas enthält, ist z. B. auch ein Aerosol.

Das Medikament oder eine Vorstufe zur Herstellung des Medikamentes enthält

- 15 Wasserstoffgas in einer pharmakologisch wirksamen Menge. Eine pharmakologisch wirksame Menge von Wasserstoffgas im Gasgemisch liegt im allgemeinen im Bereich von 1 ppm bis 100 Vol.-%, vorteilhaft im Bereich von 100 ppm bis 80 Vol.-%, besonders vorteilhaft im Bereich von 0,1 Vol.-% bis 4 Vol.-% und insbesondere im Bereich von 1 bis 4 Vol.-% Wasserstoffgas. Die Zeit der Verabreichung von
20 Wasserstoffgas, Reinstgas oder Gasgemisch oder wasserstoffgashaltigem Medikament, kann kurzzeitig, z. B. über Sekunden, Minuten oder Stunden, oder langzeitig, z. B. mehrere Tage oder gar Wochen, erfolgen.

Zur Herstellung des Medikamentes kann reines Wasserstoffgas verwendet werden.

- 25 Aus Sicherheitsgründen oder aus Gründen einer einfacheren Dosierbarkeit werden zur Herstellung des Medikamentes vorteilhaft wasserstoffgashaltige Gasgemische verwendet. Ein zur Herstellung des Medikamentes geeignetes Gasgemisch ist beispielsweise ein Wasserstoff-Inertgas-Gemisch, z. B. 0,1 bis 10 Vol.-% Wasserstoff in Stickstoff. Zur Herstellung der wasserstoffgashaltigen Gasgemische oder Medikamente empfiehlt es sich, Gase sehr hoher Reinheit zu verwenden (z. B. Wasserstoffgas oder Stickstoffgas der Reinheit 6.0 oder höher). Die Ausgangsgase,

die wasserstoffgashaltige Gasgemische oder gasförmigen Medikamente, werden
5 wöhnlich komprimiert in Druckgasbehältern gespeichert. Das Speichern des
wasserstoffgashaltigen Gasgemisches in einem Druckgasbehälter ist insoweit von
Vorteil, als daß damit eine bessere Dosierung möglich ist. Der Wasserstoff für das
5 wasserstoffhaltige Gasgemisch kann auch durch Elektrolyse hergestellt oder
bereitgestellt werden.

Wasserstoffgas ist in seiner Wirkung nicht auf die Gasphase beschränkt.
Entsprechend dem Henry'schen Gesetz wird ein gewisser Anteil des
10 Wasserstoffgases in Flüssigkeiten physikalisch gelöst. Demzufolge ist das
Wasserstoffgas auch in wässrigen Lösungen (z. B. Körperflüssigkeit) wirksam.

Darüber hinaus kann Wasserstoffgas bedingt durch seine Löslichkeit in lipophilen
Medien wirken. Gelöstes Wasserstoffgas entfaltet beispielsweise in und an
15 Membranen biologischer Systeme seine heilende Wirkung, wozu neben der
Zytoplasmamembran auch diejenigen des endoplasmatischen Reticulums, des Golgi-
Apparates, der Lysosomen, der Kernmembran sowie der Mitochondrien zählen. Dies
ist insoweit von besonderer Bedeutung, als daß an derartigen Membransystemen
entscheidende biologische Reaktionen ablaufen, die sich unter anderem durch ihren
20 gerichteten Charakter auszeichnen.

Neben der grundsätzlichen Möglichkeit, daß das erfundungsgemäße Medikament
Wasserstoffgas bereits in Gasform enthält, kann das Medikament auch eine Quelle
für Wasserstoffgas enthalten. Bei Quellen für Wasserstoffgas liegt der Wasserstoff in
25 chemisch oder physikalisch gebundener Form vor, aus denen Wasserstoffgas zum
erwünschten Zeitpunkt freigesetzt wird (z. B. wasserstoffabspaltende Verbindungen,
Metallhydride, Clathrate, Mikropartikel).

Wasserstoffgashaltige Medikamente dienen zur Behandlung von entzündlichen
30 Prozessen im Körper, z. B. Entzündungen von Organen (z. B. Lunge) oder
Entzündungen an Haut oder Schleimhaut. Wasserstoffgashaltige Medikamente

eignen sich insbesondere zur Behandlung von entzündlichen Prozessen in der Lunge, das sind in der Regel allgemeine Prozesse, die mit einer akuten konstriktorischen oder bronchokonstriktorischen Wirkung einhergehen. Wasserstoffgashaltige Medikamente, insbesondere inhalierbare Wasserstoffgashaltige Medikamente,

- 5 eignen sich zur Behandlung und Prävention folgender Krankheiten: ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome), Asthma bronchiale, COPD (chronisch obstruktive Atemwegserkrankung; Chronic Obstructive Pulmonary Disease), Bronchitis, Pneumonie, Lungentrauma, hypoxisch bedingte Vasokonstriktion.

- 10 Ohne an die Feststellung gebunden zu sein, scheint nach heutigem Erkenntnisstand die pharmakologische Wirkung von Wasserstoffgas unter physiologischen Bedingungen u.a. darauf zu beruhen, daß bei entzündlichen Prozessen eine erhöhte Ausschüttung reaktiver Spezies wie Radikale (Peroxynitrit, Hydroxylradikal) erfolgt, die durch Reaktion mit Wasserstoffgas abgefangen werden. Insbesondere die
15 Reaktion von Wasserstoffgas mit endogen gebildetem Peroxynitrit und Hydroxylradikalen scheint wesentlich für die pharmakologische Wirkung von Wasserstoffgas zu sein.

- Überraschend wurde eine toxische Wirkung von deuteriumhaltigen Gasgemischen auf Tumorzellen gefunden. Deuteriumhaltige Gasgemische, d. h. Gasgemische mit D, D₂ oder PD, können daher zur Behandlung von Tumoren oder Krebs eingesetzt werden. Deuteriumhaltige Gasgemische eignen sich insbesondere als inhalierbares Medikament zur Behandlung oder Prävention von Lungenkrebs oder zur Unterstützung der Behandlung von Lungenkrebs in Kombination mit anderen
25 Medikamenten. Zur inhalativen Therapie kann beispielsweise ein Beatmungsgas mit 0,1 bis 4 Vol.-% D₂, PD oder deren Gemisch, 20 bis 30 Vol.-% Sauerstoff und Stickstoff als restlichem Gas verwendet werden. Ein deuteriumhaltiges Gasgemisch kann auch H₂ enthalten. Ein solches Medikament vereint die günstigen pharmakologischen Wirkungen von deuteriumhaltigen Gas und Wasserstoffgas. Das
30 Medikament kann beispielsweise ein Beatmungsgas mit 0,1 bis 4 Vol.-% D₂, PD oder deren Gemisch und mit 0,1 bis 4 Vol.-% H₂ sein, wobei deuteriumhaltiges Gas und

Wasserstoffgas ein n Anteil v n zusammen 4 Vol.-% nicht überst ig n, 20 bis 30 Vol.-% Sauerstoff und Stickstoff als restlichem Gas.

Zur Prävention von Lungenkrebs kann beispielsweise ein Beatmungsgas mit 10 bis 1000 ppm, insbesondere 10 bis 100 ppm D₂, PD oder deren Gemisch verwendet werden. Beispielsweise bei starken Rauchern kann ein mobiles Gerät mit deuteriumhaltigen Gas zur Beimischung zum Atemgas eingesetzt werden. Beatmungsgase werden in der Regel vor der Inspiration befeuchtet.

Hinsichtlich der Dosierung von Wasserstoffgas in entsprechenden Gasgemischen sind die entsprechenden Zünd- bzw. Explosionsgrenzen zu berücksichtigen, die sich in Abhängigkeit von der Menge des enthaltenen Sauerstoffs sowie der Feuchtigkeit der Gase, wie dem Fachmann bekannt ist, ändern.

Die vorteilhafte pharmakologische Wirkung von wasserstoffhaltigen Gasgemischen kann auch bei Zell-, Gewebe- und Organkulturen angewendet werden.

Beispielsweise können Zellkulturen mit wasserstoffhaltigen Gasgemischen begast werden. Es können aber auch flüssige, gelartige oder feste wasserstoffgashaltige Präparationen oder Quellen für Wasserstoffgas als Bestandteile oder Zusätze des Nährbodens oder von Nährösungen für Kulturen von Zellen, Mikroorganismen, Geweben oder Organen verwendet werden.

Die Sauerstoffaufnahme in der Lunge kann durch Behandlung mit einem wasserstoffgashaltigen Gasgemisch als Medikament verbessert werden.

Durch die geringe Molekülgröße von Wasserstoff, und damit einhergehend günstiger Transporteigenschaften, ausgedrückt in niedriger Viskosität, hohem Kriech- und Diffusionsvermögen, wird insbesondere bei Verschlüssen des Atemweges (Vorliegen von Atelektasen) die Beatmung und der damit verbundene Stoffaustausch verbessert. Ohne sich darauf festzulegen, scheint der verbesserte Stoffaustausch damit in Zusammenhang zu stehen, daß Sauerstoffmoleküle im Sog der Wasserstoffmoleküle mitgerissen werden.

Die Beatmung kann durch Zumischen von Helium zu dem wasserstoffgashaltigen Gasgemisch weiter erhöht werden. Ein Gasgemisch mit Wasserstoffgas, Helium und Sauerstoffgas dient daher zur Herstellung eines inhalierbaren Medikamentes zur Behandlung eines gestörten Gasaustausches in der Lunge und zur Behandlung von Verschlüssen der Atemwege. Ein solches inhalierbare Medikament oder Beatmungsgas enthält beispielsweise 0,1 bis 4 Vol.-% Wasserstoffgas, 0,1 bis 60 Vol.-% Helium, 20 bis 35 Vol.-% Sauerstoff und Rest Stickstoff, wobei alle Anteile zusammen 100 Vol.-% ergeben, oder 0,1 bis 4 Vol.-% Wasserstoffgas, 20 bis 35 Vol.-% Sauerstoff und Rest Helium (zusammen 100 Vol.-%). Zur Verbesserung des Stoffaustausches und zur Behandlung von Verschlüssen der Atemwege werden bevorzugt wasserstoffgashaltige Gasgemische als Medikament verwendet mit einer Zusammensetzung von 1 bis 4 Vol.-% Wasserstoffgas, 1 bis 50 Vol.-% Helium, 20 bis 30 Vol.-% Sauerstoff und Rest Stickstoff (zusammen 100 Vol.-%) oder 1 bis 4 Vol.-% Wasserstoffgas, 20 bis 30 Vol.-% Sauerstoff und Rest Helium (zusammen 100 Vol.-%), insbesondere 3 bis 4 Vol.-% Wasserstoffgas, 10 bis 50 Vol.-% Helium, 20 bis 30 Vol.-% Sauerstoff und Rest Stickstoff (zusammen 100 Vol.-%) oder 3 bis 4 Vol.-% Wasserstoffgas, 20 bis 30 Vol.-% Sauerstoff und Rest Helium (zusammen 100 Vol.-%).

Das wasserstoffgashaltige Gasgemisch kann ein pharmakologisch wirksames Gas enthalten, z. B. NO (Stickstoffmonoxid), N₂O (Distickstoffoxid), Acetylen (Ethin; C₂H₂), Ethylen (Ethen; C₂H₄) oder Kohlenmonoxid (CO). Die Konzentration des pharmakologisch wirksamen Gases kann im Bereich von 1 ppm bis 99 Vol.-%, bevorzugt im Bereich von 1 ppm bis 80 Vol.-% und besonders bevorzugt im Bereich von 1 ppm bis 50 Vol.-%, liegen. Für gasförmige Medikamente, die zur Inhalation bestimmt sind, liegt die Konzentration von NO oder CO im wasserstoffgashaltigen Gasgemisch im allgemeinen im Bereich von 1 bis 1000 ppm, bevorzugt 1 bis 500 ppm und besonders bevorzugt 50 bis 400 ppm. N₂O, Ethylen und Acetylen können beispielsweise in Konzentrationen im Bereich von 1 ppm bis 80 Vol.-%,

bevorzugt 1 ppm bis 50 Vol.-% und besonders bevorzugt 1 ppm bis 2,5 Vol.-%, in den Medikamenten zur Inhalation enthalten sein.

Überraschend wurde gefunden, daß Gasgemische mit Wasserstoffgas und NO sich nicht nur in vorteilhafterweise in ihrer Wirkung ergänzen, sondern zusätzlich die Wirkung von NO bei der Inhalationstherapie von Lungenerkrankungen gesteigert wird. Als pharmakologisch wirksames Gas für den Zusatz zu einem

wasserstoffhaltigen Gasgemisch wird NO daher besonders bevorzugt. Die pharmakologische Wirkung von NO, das auch endogen gebildet wird, wird in

„Nüssler, A.K.; PZ, Nr. 2, 141. Jahrgang, Ausgabe vom 11.1.1996; S. 11-20“ beschrieben, worauf Bezug genommen wird. Das eingesetzte NO stammt im allgemeinen aus einem Gasgemisch als NO-Quelle, das z. B. als Gemisch von 900 ppm NO in Stickstoff (für medizinische Zwecke) in Druckgasflaschen im Handel erhältlich ist.

Als NO-Quelle sind auch Substanzen geeignet, die NO abgeben (NO-Donatoren), z. B. S-Nitroso-N-acetyl-penicillamin, S-Nitroso-cystein, Nitroprussid, Nitroguanidin, Glyceryl-trinitrat, Isoamyl-nitrit, anorganisches Nitrit, Azid und Hydroxylamine.

Wasserstoffhaltige Gasgemische mit NO oder einer NO-Quelle dienen zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von reversibler und irreversibler pulmonaler Vasokonstriktion (Lungengefäßkrampf), Bronchokonstriktion (krampfartige Verengung der Bronchien) und entzündlichen Prozessen der Lunge, insbesondere zur Behandlung oder Prävention der Krankheiten Pneumonie (Lungenentzündung), Lungentrauma, Asthma bronchiale, ARDS (schwere Schocklunge; Acute Respiratory Distress Syndrome), PPHN (angeborener Hochdruck im arteriellen Lungenstromgebiet; Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn), COPD (chronisch obstruktive Atemwegserkrankung; Chronic Obstructive Pulmonary Disease), Bronchitis (Entzündung der Bronchien), hypoxisch bedingte Vasokonstriktion (Gefäßkrampf durch Sauerstoffmangel), Fettembolie in der Lunge (Verstopfung der Lungenarterien), akute pulmonale Ödeme (akute

Flüssigkeitseinlagerung in der Lunge), akut Höhenerkrankung (acute mountain sickness), erhöhter Lungendruck nach Herzchirurgischen Eingriffen (postcardiac surgery acute pulmonary hypertension), Aspirationssyndrom der Neugeborenen (perinatal aspiration syndrome), hyaline Membranerkrankung (hyaline membrane disease), akute Lungenembolie (acute pulmonary thromboembolism), Heparin-Protamin-Reaktionen, Sepsis, Asthmaanfall (status asthmaticus), Sauerstoffunterversorgung (hypoxia), chronischer Lungenhochdruck (chronic pulmonary hypertension), Fehlentwicklung der Lunge/Bronchien (bronchopulmonary dysplasia), chronische Lungenembolie (chronic pulmonary thromboembolism), 10 idiopathischer oder primärer Lungenhochdruck (idiopathic pulmonary hypertension or primary pulmonary hypertension) oder chronische Sauerstoffunterversorgung (chronic hypoxia).

Statt der simultanen Verabreichung von Wasserstoffgas und NO in einem Gasgemisch bei der Inhalationstherapie kann eine getrennte Verabreichung von Wasserstoffgas und NO von Vorteil sein. Beispielsweise kann ein wasserstoffgashaltiges Gas und ein NO-haltiges Gas unabhängig voneinander in ein Beatmungsgas dosiert werden, was eine jeweils therapeutisch angepaßte Dosierung der einzelnen Gase im zeitlichen Verlauf der Behandlung ermöglicht. Je nach Reaktion des Körpers eines Patienten kann also die Wasserstoffgas-Menge und die NO-Menge im Beatmungsgas variiert werden.

Hinsichtlich der zeitlichen Kombinationen der Verabreichung von wasserstoffgashaltigem Gasgemisch und NO-haltigem Gas oder einer inhalierbaren NO-Quelle sind grundsätzlich alle Kombinationen einsetzbar. So kann beispielsweise zuerst NO dem Beatmungsgas zugeführt werden und erst danach Wasserstoffgas oder umgekehrt.

Im folgenden sind unter den Begriffen „wasserstoffgashaltige Gasgemische“ oder „wasserstoffgashaltig“ Gasgemische oder Zusammensetzungen zu verstehen, die

Wasserstoffgas (r in od r im Gemisch), Wasserstoffgas und NO od r
Wasserstoffgas und ein pharmakologisch wirksames Gas enthalten.

- Zur Herstellung flüssiger pharmazeutischer Zusammensetzungen (Medikamente)
- 5 kann das wasserstoffgashaltige Gasgemisch in einer wäßrigen Phase unter Normaldruck oder unter Druck gelöst oder dispergiert werden. Die wäßrige Phase kann Zucker, Zuckeralkohole, Dextrose, Dextrane, Polysaccharide (z. B. Stärke, Cellulose, Amylose, Pektin, Agar), derivatisierte Polysaccharide (z. B. Methylcellulose), Proteine (z. B. Albumin), Tenside und/oder Salze enthalten.
- 10 Wäßrige, gasenthaltende Zusammensetzungen werden in EP 0122624-A1 und EP 0123235-A1 beschrieben, worauf Bezug genommen wird. Die Viskosität der wäßrigen Phase kann durch Zusätze (z. B. Polyethylenglykol, Methylcellulose etc.) eingestellt werden. Die wäßrige Phase ist bevorzugt zur Infusion geeignet und genügt physiologischen Bedingungen (isotone Lösungen). wäßrige
- 15 Zusammensetzungen mit Kohlenhydraten (z. B. Zucker, Polysaccharide) und/oder Protein oder Proteingemischen (z. B. Albumin) können auch für die Herstellung von wasserstoffgashaltigen Mikrobläschen (Microbubbles) verwendet werden. Die Herstellung von gashaltigen Mikrobläschen wird in WO 96/38181-A1 beschrieben, worauf Bezug genommen wird. Wäßrige Zusammensetzungen mit
- 20 wasserstoffgashaltigen Mikrobläschen erhält man beispielsweise durch Ultraschallbehandlung einer Lösung von 1 Teil einer wäßrigen Lösung mit 5 Gew.-% Humanalbumin und 3 Teilen einer Lösung mit 5 Gew.-% Dextrose unter einer wasserstoffgashaltigen Atmosphäre. Die gashaltigen Mikrobläschen haben in der Regel einen Durchmesser von 1 bis 10 Mikrometer.
- 25 Die Herstellung von gashaltigen Mikrotröpfchen (Microdroplets) wird in US 4622219 beschrieben, worauf Bezug genommen wird.
- Flüssige oder gelartige pharmazeutische Zusammensetzungen können auch dadurch
- 30 hergestellt werden, daß das wasserstoffgashaltige Gasgemisch in einer lipophilen Phase unter Normaldruck oder b vorzugt unter Druck gelöst oder dispergiert wird.

Die lipophile Phase enthält als lipophil Bestandteile in Alkan oder Alkan-Gemisch (z. B. Heptan, höher Alkane, Mineralöl), pflanzliche oder tierische Öl (z. B. Olivenöl, Baumwollsamenöl, Sojabohnenöl, Distelöl, Fischöl), Ether (z. B. Dipropylether, Dibutylether), Ester (z. B. langketige Ester oder hydrophobe Ester),

5 Silikone, Fluorkohlenstoffverbindungen (z. B. Perfluorpolyether, Perfluordecalin, Perfluortripropylamin, Perfluormethyl-adamantan, Blutersatzstoffe, Perfluorbromalkylether, Perfluorhexylether, Perfluorbutylethen, Perfluorisopropylhexylethen, Perfluoroctylbromid, die allgemeinen Klassen

10 Perfluoralkylether, Perfluoralkylalkene, Perfluoralkylarylether, Perfluoralkylarylalkene, Perfluorarylether, Perfluorarylalkene), ein oder mehrere Lipide (z. B. Kohlenwasserstoffe wie Tricontan, Squalen, Carotinoide; Alkohole wie Wachskohole, Retinol, Cholesterin; Ether; Carbonsäuren wie Fettsäuren; Ester (Neutralfette, Mono-, Di-, Triacylglycerine, Wachse, Stearinsäureester); Amide (Ceramide); Glykolipide oder Phospholipide (z. B. Phosphatidylcholin,

15 Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylglycerin, Phosphatidylinositol, Lecithin). Die lipophile Phase kann insbesondere Liposomen enthalten oder aus Liposomen bestehen. Die lipophile Phase enthält bevorzugt ein Tensid. Die lipophile, wasserstoffgashaltige Phase kann direkt als Medikament eingesetzt werden oder mit einer hydrophilen Phase gemischt werden (Bildung einer

20 Dispersion, Emulsion oder Suspension). Die hydrophile Phase kann Wasser und/oder ein hydrophiles Lösemittel wie Ethanol, Glycerin, oder Polyethylenglykol enthalten. Die Emulsion enthält vorzugsweise ein oder mehrere Tenside und/oder einen oder mehrere Emulgatoren. Geeignete Emulgatoren sind z. B. Sojaphosphatide, Gelatine oder Eiphosphatid. Die Emulsionen oder Suspensionen

25 enthalten z. B. 10 bis 30 Gew.-% lipophile Phase. Geeignete Fettemulsionen sind kommerziell erhältlich, z. B. von der Firma Pharmacia & Upjohn, Erlangen, die Produkte Intralipid^{(R)10} (100g Sojabohnenöl, 6g Phosphatidylcholin, 22g Glycerin, ad 1000ml Wasser) und Intralipid^{(R)20} (200g Sojabohnenöl, 12g Phosphatidylcholin, 22g Glycerin, ad 1000ml Wasser). Die Mischungen aus lipophiler und hydrophiler

30 Phase (z. B. Fettemulsion) werden mit dem Gas versehen beispielsweise durch

Hindurchleiten oder Hindurchperlen des Gases durch die Mischung bei Normaldruck oder Druck (z. B. 1-300 bar) bei einer Temperatur von beispielsweise 0° C bis 50° C. Vorzugsweise wird die wasserstoffgashaltige Mischung im Hochdruckautoklaven durch Zusammengießen der Mischung und des Gases bei einem Druck von 100 bis 5 300 bar hergestellt. Es kann auch erst die lipophile Phase mit wasserstoffgashaltigem Gasgemisch beladen werden und dann die Mischung mit der hydrophilen Phase erfolgen.

Flüssige oder gelartige pharmazeutische Zusammensetzungen können 10 wasserstoffgashaltige Liposomen oder wasserstoffgashaltige Liposomen-haltige Flüssigkeiten sein. Wasserstoffgashaltige Liposomen können nach üblichen Methoden hergestellt werden. Die Herstellung gashaltiger Liposomen ist in US 5334381 beschrieben, worauf Bezug genommen wird. Die pharmazeutischen 15 Zusammensetzungen mit wasserstoffgashaltigen Liposomen werden im allgemeinen als injizierbare Medikamente eingesetzt. Es können auch Salben mit wasserstoffgashaltigen Liposomen hergestellt werden. Die Salben werden zum Beispiel äußerlich eingesetzt.

Zur Herstellung von wasserstoffgashaltigen Lösungen oder Emulsionen, 20 insbesondere Liposomen, können übliche Methoden wie Ultraschallverfahren oder mechanische Homogenisierungsverfahren eingesetzt werden. Als Homogenisiergerät kann beispielsweise das Gerät Ultra-Turrax^(R) der Firma Jahnke & Kunkel verwendet werden. Flüssige wasserstoffgashaltige Zusammensetzungen können auch durch Hindurchperlen (z. B. Feinverteilungsfritte in Gaswaschflasche) durch die Flüssigkeit 25 hergestellt werden. Die Beladung mit wasserstoffgashaltigem Gas erfolgt vorzugsweise unter Druck.

Flüssige oder gelartige pharmazeutische Zusammensetzungen können 30 wasserstoffgashaltige Mikropartikel enthalten. Die Mikropartikel haben im allgemeinen einen Partikeldurchmesser von 0,1 bis 40 Mikrometer. Die Mikropartikel sind beispielsweise aus Polymeren aufgebaut und enthalten in einer Polymerhülle

das Gas. Die Polymere sind vorzugsweise bioabbaubar. Geeignete Polymere sind beispielsweise Homopolyaldehyd oder Copolyaldehyd mit Molekulargewichten im Bereich von 1000 bis 12000 dalton. Geeignete Monomere sind z. B. alpha,beta-ungesättigte Aldehyde wie Acrolein und Glutaraldehyd. Die Aldehyd-Funktionen (Formylgruppen) der Mikropartikel eignen sich direkt oder nach Umwandlung in andere funktionelle Gruppen (z. B. Hydroxy- oder Carboxyl-Gruppe) zur Derivatisierung mit den unterschiedlichsten Kopplungsagentien, z. B. Hydroxylamin, Trishydroxymethylaminomethan, 3-Amino-1-propansulfonsäure, D-Glukosamin-hydrochlorid, Aminomannit, Harnstoff, Humanalbumin, Hydrazin, Peptide, Proteine, Polyglykamine, Aminopolalkohole (z. B. HO-PEG-NH₂ oder NH₂-PEG-NH₂; PEG: Polyethylenglykol) oder säuregruppenhaltige Verbindungen (z. B. PEG-Linker-Glutaminsäure, PEG-Linker-DTPA oder PEG-Linker-EDTA; PEG: Polyethylenglykol). PEG-Gruppen haben in der Regel ein Molekulargewicht unter 100000 dalton, vorzugsweise unter 40000 dalton. Die Herstellung und Formulierung gashaltiger Mikropartikel wird in EP 0 441 468-B1 beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird. Die wasserstoffgashaltigen Mikropartikel können in den verschiedensten galenischen Formulierungen eingesetzt werden (z. B. 50 mg wasserstoffgashaltige Mikropartikel, 860 mg Natriumchlorid, ad 100 ml Wasser). Die pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten beispielsweise 0,1 Mikrogramm bis 100 mg Mikropartikel/ml, vorzugsweise 10 Mikrogramm bis 10 mg Mikropartikel/ml.

Cavitate oder Clathrate von Gasen werden als Ultraschallkontrastmittel eingesetzt. Ihre Herstellung ist z. B. in EP 0 357 163-A1 beschrieben, worauf Bezug genommen wird. Pharmazeutische Zusammensetzungen mit Cavitataten oder Clathraten von wasserstoffgashaltigen Gasgemischen bestehen beispielsweise aus Hydrochinon, Harnstoff oder Thioharnstoff als sogenannte Wirtsmoleküle (Wirtssubstanz) und Wasserstoffgas als Gastmoleküle. Die Herstellung der Clathrate erfolgt im allgemeinen mit Lösungen der Wirtssubstanz in einem Lösemittel wie Ethanol oder Propanol, wobei die heiße Lösung (z. B. 60, 70° C oder höher, je nach Wirtssubstanz) in einen Hochdruckautoklaven gebracht wird und die Lösung mit dem wasserstoffhaltigen Gas bei hohem Druck (z. B. 150 bis 300 bar) beaufschlagt wird.

Der Hochdruckautoklav wird dann gewöhnlich für einige Zeit temperiert (z. B. 80° C für 2 Stunden). Danach wird der Hochdruckautoklav allmählich abgekühlt (z. B. über 5 Tage). Die ausfallenden Kristalle werden dann abgetrennt und im allgemeinen mit dem Lösemittel gewaschen. Die Korngröße der Kristalle kann durch

- 5 Herstellungsbedingungen oder durch mechanische Verfahren der Partikelzerkleinerung variiert werden. Die kristallinen Clathrate können mit hydrophilen, lipophilen oder amphiphilen Hilfsstoffen überzogen werden. Zur Applikation werden die Clathrate vorteilhaft in einem sterilen wäßrigen System mit Zusätzen zur Einstellung der Viskosität, Oberflächenspannung, pH-Wert und 10 osmotischem Druck aufgenommen (z. B. suspendiert). Für Hydrochinon als Wirtssubstanz eignet sich beispielsweise ein wäßriges System mit folgender Zusammensetzung: 1 % Gelatinelösung, 1 % Albuminlösung, 10 % Glycerinlösung, 15 % Propylenglykollösung. Mischungen von Natriumcholat und Phosphatidylcholin in Wasser, 0,01-1 % Phosphatidylcholindispersion (wässrig), 1 % Methylcellulose, 15 1-2 % Dextranslösung, 1 % Agarlösung, 2 % Tweenlösung (Tween 80) und 1 % Gummi arabicum.

Durch die Auflösung des Clathrats wird das enthaltene Gas freigesetzt. Die Geschwindigkeit der Freisetzung des Gases ist unter anderem abhängig von der 20 Wirtssubstanz, der Korngröße und dem verwendeten wäßrigen System und kann in weiten Grenzen eingestellt werden. Mit Hilfe der Clathrate sind auf einfacherem Wege injizierbare, wasserstoffgashaltige pharmazeutische Zubereitungen zu erhalten.

25 10 mg des Hydrochinon/H₂-Komplexes (3:1 Komplex) setzen beispielsweise insgesamt um 0,03 mg H₂ frei.

Wasserstoffgashaltige Medikamente (z. B. mit oder ohne NO, CO, N₂O, Acetylen oder Ethylen) werden u.a. in Form von Zäpfchen, Salben, Lösungen, Dispersionen, Emulsionen, Mikrotröpfchen (Microdroplets), Mikrobläschen (Microbubbles), 30 Liposomen, Mikropartikeln, Aerosolen, Schäumen, teilchenförmigen Mitteln, Pillen,

Pastillen, Kapseln, Mikrokapseln, Kaugummiarten, in Trägern (Carrier) oder als B sind ebenfalls von einem Pflaster angewendet.

Gasförmige Medikamente können oberflächlich (topisch) z. B. mit glockenförmigen Behältern drucklos oder mit Druck appliziert werden.

Beispiel

10

Beatmung mit Wasserstoffgas zur Prophylaxe

In einem Versuch mit Schafen wurde die prophylaktische Wirkung von Wasserstoffgas im Beatmungsgas untersucht. Ein künstliches Lungenversagen (ARDS) wurde mittels Ölsäure provoziert. Das normale Beatmungsgas bestand aus 15 50 Vol.-% Sauerstoff und Stickstoff als Rest. Das wasserstoffgashaltige Beatmungsgas war ein Gasgemisch aus 50 Vol.-% Sauerstoff, 3,6 Vol.-% Wasserstoffgas und Rest Stickstoff. Das Beatmungsgas wurde mittels einem Beatmungsgerät verabreicht, dabei wurde $\text{FiO}_2 = 0,5$ konstant (FiO_2 : fraction of inspiratory oxygen) gehalten (eine stufenlose Variierung des Sauerstoff-Anteiles von 20 21-100 % ist möglich).

Die Tiere wurden 2 Tage vor dem Experiment instrumentiert, d. h. es wurden unter Narkose zentralvenöse Katheter zur Medikament- und Flüssigkeitsgabe, sowie das invasive Monitoring eingesetzt. Das invasive Monitoring umfaßte Messung des 25 Herzzeitvolumens (Pumpleistung des Herzens in l/min., abgekürzt CO) mittels eines Swan-Ganz-Katheters, das auf dem Prinzip der Thermodilution arbeitet, der Messung des Druckes in der oberen Hohlvene vor dem rechten Herzvorhof, der Pulmonalarterie und einer peripheren Arterie. Die Bestimmung des 30 Lungenwassergehaltes erfolgte mittels einer fiberoptischen Sonde in der Arteria femoralis (COLD, Fa. Pulsion, München, Deutschland).

Während des Experiments war in die Versuchstiere, nach Narkoseeinleitung mit einem Barbiturat (Thiopental), mit einem Inhalationsnarkotikum (Isofluran) anästhesiert. Beatmet wurden die Tiere mittels druckkontrollierter Beatmung (Servo 5 SV 900, Siemens, Deutschland).

Über einen sogenannten Scheibengasmischer, welcher normalerweise für die Anaesthesia mit N₂O verwendet wird, wurde das Gasgemisch mit 3,5 Vol.-% H₂ und Rest Stickstoff (Druckgasflasche; Messer Griesheim) in den Respirationskreis des 10 Testtieres gebracht. Über den Dichteumrechnungsfaktor sowie einer außen am Scheibengasmischer angebrachten Skalierung konnte eine exakte H₂-Konzentration appliziert werden. Die H₂-Konzentration des Inspirationsgases (eingeatmetes Gas) und des Exspirationsgases (ausgeatmetes Gas) wurde überwacht. Als H₂-Meßgeräte wurden elektrosensorische Meßgeräte (Fa. Compur) und nach dem Wärmeleitprinzip 15 arbeitende Meßgeräte (Hydros, Fa. Rosemount) verwendet. Die Beatmungsparameter wurden nach einmal fixierten Wertbestimmungen während der Behandlung nicht mehr verstellt.

Die Behandlung mit wasserstoffgashaltigem Beatmungsgas dauerte 60 Minuten. 20 Danach wurde das Lungenversagen mit Ölsäure (siehe: Clinical Lessons from the Oleic Acid Model of Acute Lung Injury, Daniel P. Schuster, Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol. 149, 1994, Seite 245-260) induziert.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengestellt.

Tab III: Meßergebnisse bei prophylaktischer Wasserstoffgasbehandlung vor Einleitung eines künstlichen Lungenversagens bei einem Schaf und einem Schaf mit induziertem Lungenversagen ohne Wasserstoffgasbehandlung im Vergleich zu ARDS-Ausgangswerten der Schafe

- 5 (Es bedeuten: paO₂: Sauerstoff-Partialdruck im Beatmungsgas (partial oxygen pressure); paCO₂: Kohlendioxid-Partialdruck im Beatmungsgas (partial carbon dioxide pressure); SaO₂: Sauerstoffsättigung im Blut (saturation of oxygen); PAPmean : mittlerer pulmonaler Arteriendruck (mean pulmonary arterial pressure); CO: Pumpleistung des Herzens (cardiac output);
- 10 Zahlenwerte mit Vorzeichen sind relative Abweichungen, Zahlenwerte in Klammern sind Absolutwerte)

Parameter	ARDS-Ausgangswerte nach Ölsäure	Schaf mit H ₂ -Vorbehandlung und induziertem ARDS	Schaf ohne H ₂ -Vorbehandlung und induziertem ARDS
paO ₂ / mm Hg	(54)	+20 (65)	+12 (60)
paCO ₂ / mm Hg	(48)	-10 (43)	-5 (46)
paO ₂ /paCO ₂	(134)	+50 (201)	+35 (187)
SaO ₂ / %	(78)	+15 (90)	+8 (84)
Lymphfluß / ml/h	(32,5)	+18 (34)	+20 (39)
Lungenwasser / ml/kg	(15)	-6 (14)	+/- 0 (15)
PAPmean / mm Hg	(15)	+ 5 (14)	-8 (14)
CO / l/min.	(4,5)	+3 (4,6)	-15 (3,8)

- 15 Aufgrund der Ergebnisse in der Tabelle kann für die Behandlung mit Wasserstoffgas auf eine protektive Wirkung bei einer direkten Schädigung der Lunge, hervorgerufen durch Ölsäure, geschlossen werden. Die Applikation von Ölsäure führt über die Aktivierung verschiedener Entzündungsmediatoren zu einer Freisetzung von

Sauerstoffradikalen, die zu einer toxischen Gewebsschädigung des Lungengewebes führen. Durch diese Schädigung der Zellbarriere kommt es zu einer vermehrten Flüssigkeitseinlagerung in das interstitielle und alveolare Gewebe der Lunge, was zu einer schweren Gasaustauschstörung führt. Die Versuchsergebnisse zeigen für die Behandlung mit Wasserstoffgas eine Reduktion der Gasaustauschstörung und eine Zunahme des Lymphflusses sowie eine Abnahme des Lungenwassers, was für eine Protektion der Zellbarriere spricht.

Patentansprüche

1. Medikament, enthaltend Wasserstoffgas oder eine Quelle für Wasserstoffgas.
- 5 2. Medikament nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es gasförmig, flüssig, gelartig oder fest vorliegt.
- 10 3. Medikament nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Wasserstoffgas ein oder mehrere der Wasserstoffisotope Protium, Deuterium oder Tritium enthält.
- 15 4. Medikament nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend Stickstoffmonoxid, Kohlenmonoxid, Distickstoffoxid, Acetylen oder Ethylen.
- 20 5. Medikament nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend ein wasserstoffgashaltiges Gasgemisch mit 1ppm (v/v) bis 99 Vol.-% Stickstoffmonoxid, Kohlenmonoxid, Distickstoffoxid, Acetylen oder Ethylen.
- 25 6. Medikament nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserstoffgashaltige Medikament als inhalierbares Gas, in Form von Zäpfchen, Salben, Lösungen, Dispersionen, Emulsionen, Mikrotröpfchen, Mikrobläschen, Liposomen, Mikropartikeln, Aerosolen, Schäumen, teilchenförmigen Mitteln, Pillen, Pastillen, Kapseln, Mikrokapseln, Kaugummiarten, in Trägern oder als Bestandteil von einem Pflaster angewendet wird.
- 30 7. Medikament nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß wasserstoffgashaltige oder Wasserstoffgas und ein oder mehrere der Gase Stickstoffmonoxid, Kohlenmonoxid, Distickstoffoxid, Acetylen oder Ethylen enthaltende Mikrotröpfchen, Mikrobläschen, Liposomen, Mikropartikel oder Clathrate im Medikament enthalten sind.

8. Verwendung des Medikaments nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament zur Therapie lokal, intracutan, transcutan; zur systemischen Anwendung intravenös, durch teilweisen Austausch des Körperwasser-
oder Blutwasseranteils, intraarteriell, oral, rectal; zur Anwendung in Hohlräumen, intrapleural, intrathekal, intraventikulär, intraperitoneal, intracavitätär, in OP-Gebieten verabreicht wird.
9. Verwendung einer wasserstoffgashaltigen Zusammensetzung oder Gasgemisches
zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung oder Prävention von ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome), Asthma bronchiale, COPD (chronisch obstruktive Atemwegserkrankung; Chronic Obstructive Pulmonary Disease), Bronchitis, Pneumonie, Lungentrauma, hypoxisch bedingte Vasokonstriktion, zur Behandlung von Verschlüssen der Atemwege (Atelektasen) oder entzündlichen Prozessen.
10. Verwendung einer wasserstoffgashaltigen und stickstoffmonoxidhaltigen Zusammensetzung oder Gasgemisches zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung oder Prävention von pulmonaler Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion oder Verschlüssen der Atemwege.
11. Verwendung einer wasserstoffgashaltigen und stickstoffmonoxidhaltigen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von reversibler und irreversibler pulmonaler Vasokonstriktion (Lungengefäßkrampf), Bronchokonstriktion (krampfartige Verengung der Bronchien) und entzündlichen Prozessen der Lunge.
12. Verwendung einer wasserstoffgashaltigen und stickstoffmonoxidhaltigen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung oder Prävention der Krankheiten Pneumonie (Lungenentzündung), Lungentrauma, Asthma bronchiale, ARDS (schwere Schocklunge ; Acute Respiratory Distress

Syndrom), PPHN (angeborener Hochdruck im arteriellen Lung nstromgebiet; Persistent Pulmonary Hyp rtension of th N wborn), COPD (chr nisch obstruktive Atemwegserkrankung; Chronic Obstructive Pulmonary Disease), Bronchitis (Entz ndung der Bronchien), hypoxisch bedingte Vasokonstriktion (Gef stkrampf durch Sauerstoffmangel), Fettembolie in der Lunge (Verstopfung der Lungenarterien), akute pulmonale Odeme (akute Fl ssigkeitseinlagerung in der Lunge), akute H henerkrankung (acute mountain sickness), erh hter Lungenhochdruck nach herzchirurgischen Eingriffen (postcardiac surgery acute pulmonary hypertension), Aspirationssyndrom der Neugeborenen (perinatal aspiration syndrome), hyaline Membranerkrankung (hyaline membrane disease), akute Lungenembolie (acute pulmonary thromboembolism), Heparin-Protamin-Reaktionen, Sepsis, Asthmaanfall (status asthmaticus), Sauerstoffunversorgung (hypoxia), chronischer Lungenhochdruck (chronic pulmonary hypertension), Fehlentwicklung der Lunge/Bronchien (bronchopulmonary dysplasia), chronische Lungenembolie (chronic pulmonary thromboembolism), idiopathischer oder prim r Lungenhochdruck (idiopathic pulmonary hypertension or primary pulmonary hypertension) oder chronische Sauerstoffunversorgung (chronic hypoxia).

13. Verwendung eines deuteriumhaltigen Gasgemisches zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung oder zur Pr vention von Krebs.

14. Verwendung eines deuteriumhaltigen Gasgemisches zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung oder Pr vention von Lungenkrebs.

15. Verwendung eines wasserstoffgashaltigen Gasgemisches oder einer wasserstoffgashaltigen Zusammensetzung bei Zellkulturen, Gewebekulturen, Organkulturen oder Kulturen von Mikroorganismen.

16. Verwendung eines wasserstoffgashaltigen Gasgemisches oder einer wasserstoffgashaltigen Zusammensetzung zur Senkung der Konzentration von Peroxynitrit der Hydroxylradikalen in biologischem Material.

17. Verwendung eines wasserstoffgashaltigen Gasgemisches oder einer wasserstoffgashaltigen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikamentes zur Senkung der Konzentration von Peroxynitrit oder Hydroxylradikalen im Körper von Säugetieren oder dem Menschen.

18. Verwendung eines Gasgemisches mit Wasserstoffgas, Helium und Sauerstoffgas zur Herstellung eines inhalierbaren Medikamentes zur Behandlung eines gestörten Gasaustausches in der Lunge und zur Behandlung von Verschlüssen der Atemwege.

10

19. Verwendung einer kohlenhydrathaltigen, lipidhaltigen, peptidhaltigen oder proteinhaltigen Flüssigkeit zur Herstellung eines wasserstoffgashaltigen Medikamentes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/04567

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K33/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 28 36 770 A (ASTRA) 15 March 1979 see the whole document	1,2,6
A	S.R. KAYAR ET AL.: "Hydrogen gas is not oxidized by mammalian tissues under hyperbaric conditions." UNDERSEA HYPERBARIC MED., vol. 21, no. 3, 1994, pages 265-275, XP002052530	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 January 1998	30/01/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/04567

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2836770 A	15-03-79	SE 407778 B	23-04-79
		AR 216688 A	15-01-80
		AT 362880 B	25-06-81
		AU 523245 B	22-07-82
		AU 3926578 A	28-02-80
		BE 870242 A	06-03-79
		BR 7805697 A	24-04-79
		CA 1108993 A	15-09-81
		CH 642539 A	30-04-84
		DK 383178 A,B,	07-03-79
		FR 2401835 A	30-03-79
		GB 2003821 A	21-03-79
		JP 1033177 B	12-07-89
		JP 1557061 C	16-05-90
		JP 54049283 A	18-04-79
		LU 80191 A	01-06-79
		NL 7809106 A,B,	08-03-79
		SE 7709970 A	07-03-79
		US 4236633 A	02-12-80

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04567

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K33/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie:	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 28 36 770 A (ASTRA) 15. März 1979 siehe das ganze Dokument	1,2,6
A	S.R. KAYAR ET AL.: "Hydrogen gas is not oxidized by mammalian tissues under hyperbaric conditions." UNDERSEA HYPERBARIC MED., Bd. 21, Nr. 3, 1994, Seiten 265-275, XP002052530	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bemerkenswert anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die gezeigt ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benennung, eine Aussetzung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Später Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *A* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
20.Januar 1998	30/01/1998
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Hoofddorp Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Klaver, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04567

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2836770 A	15-03-79	SE 407778 B	23-04-79
		AR 216688 A	15-01-80
		AT 362880 B	25-06-81
		AU 523245 B	22-07-82
		AU 3926578 A	28-02-80
		BE 870242 A	06-03-79
		BR 7805697 A	24-04-79
		CA 1108993 A	15-09-81
		CH 642539 A	30-04-84
		DK 383178 A,B,	07-03-79
		FR 2401835 A	30-03-79
		GB 2003821 A	21-03-79
		JP 1033177 B	12-07-89
		JP 1557061 C	16-05-90
		JP 54049283 A	18-04-79
		LU 80191 A	01-06-79
		NL 7809106 A,B,	08-03-79
		SE 7709970 A	07-03-79
		US 4236633 A	02-12-80